

J. Gynäkol. Endokrinol. AT 2022 · 32:76–79  
<https://doi.org/10.1007/s41974-022-00232-z>  
 Angenommen: 31. Mai 2022  
 Online publiziert: 8. Juli 2022  
 © Der/die Autor(en) 2022



Edgar Petru

Univ.-Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinische Abteilung für Gynäkologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

# Ovarialkarzinom und Borderline-Tumoren des Ovars

Die primäre Operation stellt beim Ovarialkarzinom eine möglichst komplette Tumorreduktion aller Tumorherde durch ein spezialisiertes Team mit gynäkologisch erfahrenen Operateuren dar. Ziel der Primäroperation ist die vollständige Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumorabsiedlungen (optimales Tumordebulking, R0-Resektion).

Bei Patientinnen mit hoher Tumormasse (mit Infiltration der Porta hepatis, der Mesenterialwurzel, ausgeprägtem Pleuraerguss und/oder massivem Aszites) und/oder signifikanter Komorbidität ist eine *neoadjuvante Chemotherapie* indiziert.

Der systemischen Therapie kommt insbesondere beim Ovarialkarzinom besondere große Bedeutung zu.

## A) Systemische Therapien

### A1) (Adjuvante) systemische Erstlinientherapie

Die *Kombination von Carboplatin und Paclitaxel* stellt in der ersten Linie („first line“ = adjuvant, postoperativ) den Therapiestandard dar. In den Stadien IIIb–IV kann die Zugabe von *Bevacizumab* parallel zur Chemotherapie und danach als Konsolidierungstherapie über insgesamt 15 Monate [1, 2] v.a. bei großer Tumormasse/großen Aszitesmengen erwogen werden [3].

Alternativ zu Carboplatin und Paclitaxel kann z.B. bei präexistenter Nervenschädigung die *Kombination von Carboplatin und PEG-liposomalem Doxorubicin* eingesetzt werden [4].

### A2) Poly-ADP-Ribose-Polymerase(PARP)-Hemmer

PARP-Hemmer hemmen die Basenexzisionsreparatur nach DNA-Schädigung und können damit zum Absterben der Tumorzellen führen. *Olaparib* ist entsprechend der SOLO1-Studie im Stadium III–IV beim Nachweis einer BRCA-Mutation primär nach Ansprechen auf eine (neo-)adjuvante platinhaltige Erstlinienchemotherapie indiziert. Die BRCA-Mutation wird dabei im Tumor (soma-tisch) oder (seltener) in der Keimbahn möglichst rasch nach der Primärdiagnose eines serösen High-grade-Ovarialkarzinoms bestimmt. In der beschriebenen Zulassungsstudie war *Olaparib* als Erhaltungstherapie im Vergleich zu Placebo bei allen Patientinnen wirksamer, und das unabhängig vom Resttumor oder Tumorstadium vor Beginn dieser Therapie [5]. *Olaparib* ist bei Patientinnen sowohl mit BRCA1- als auch mit BRCA2-Mutation hochwirksam. Dieser Effekt scheint bei BRCA2-Mutation noch ausgeprägter zu sein als bei BRCA1-Mutation [6].

Mittlerweile ist nach initialer Remission auf eine platinhaltige Erstlinientherapie eine Therapie mit PARP-Inhibitoren unabhängig vom BRCA- bzw. HRD-Status (Homologer Rekombinationsdefekt) indiziert: *Olaparib* in Kombination mit *Bevacizumab* für 2 Jahre, *Niraparib* als Monotherapie für 3 Jahre.

### A3) Erhaltungstherapie mit Antihormonen

Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem serösem Low-grade-Ovarialkarzinom im Stadium II–IV, bei welchen nach initialer tumorreduktiver Operati-

on die adjuvante Chemotherapie (Platin/Paclitaxel bei 83%) abgeschlossen war, haben von einer Erhaltungstherapie mit Antihormonen, zumeist Letrozol oder Tamoxifen, über 33 Monate signifikant bezüglich des progressionsfreien und auch Gesamtüberlebens profitiert [7].

## B) Systemische Rezidivtherapie

### B1) Chemotherapie beim platinsensitiven Rezidiv des Ovarialkarzinoms (zweite und weitere Linien)

Als *platinsensitiv* gilt ein Rezidiv, wenn es frühestens 6 Monate nach der letzten platinhaltigen Chemotherapie auftritt. Auch wenn es beim Terminus „platinsensitiv“ Ausnahmen wie z.B. das seröse Low-grade-Karzinom mit späten Rezidiven trotz geringer Platinsensitivität gibt und das Ansprechen auf eine Therapie vielmehr ein Kontinuum anstelle eines fixen Zeitraums bedeutet, ist diese Beschreibung klinisch doch weiterhin international etabliert. Für die Zweitlinienchemotherapie gilt: Je länger das Intervall zwischen letzter adjuvanter Chemotherapie und dem Auftreten eines Rezidivs, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Tumoransprechens [8].

Als Zweitlinienchemotherapie (Second-line-Therapie) kommt vorwiegend erneut die Kombination Carboplatin/PEG-liposomales Doxorubicin ± *Bevacizumab* infrage. Carboplatin/PEG-liposomales Doxorubicin und *Bevacizumab* hat gegenüber Carboplatin/PEG-liposomalem Doxorubicin hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens einen signifikanten

**Tab. 1** Übersicht über die 3 per os möglichen und kontinuierlich zu applizierenden PARP-Inhibitoren beim platin sensitiven Rezidiv des serösen High-grade-Ovarialkarzinomrezidivs

PARP-Inhibitor	Dosis	Nebenwirkungen
Olaparib (Lynparza®)	2 × 300 mg Tbl./Tag	Übelkeit, Fatigue, Anämie, selten Diarrhö
Niraparib (Zejula®)	1 × 200–300 mg/Tag (= 2–3 Kapseln/Tag)	Thrombopenie v. a. im ersten Zyklus, Anämie, seltener Hypertonie
Rucaparib (Rubraca®)	600 mg 2 ×/Tag	Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Dysgeusie, Anämie, Thrombopenie, seltener AST/ALT-Erhöhung, Diarrhö und Fotosensitivitätsreaktionen

Vorteil gezeigt (MITO-MANGO-Studie 2018).

## B2) Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren beim platin sensitiven Rezidiv des Ovarialkarzinoms nach initialem Tumoransprechen

Sie sind bei serösem, undifferenziertem Ovarialkarzinomrezidiv mit und ohne BRCA-Mutation nach erfolgreicher Platintherapie, d. h. nach Erreichen einer Remission indiziert [9, 10].

Es stehen in der Rezidivsituation 3 PARP-Inhibitoren zur Verfügung (■ Tab. 1).

PARP-Inhibitoren zeigen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom ohne BRCA-Mutation (BRCA-Wildtyp) zwar signifikante, wenn auch etwas abgeschwächte Effektivität im Vergleich zu Patientinnen mit BRCA-Mutation. Olaparib, Niraparib und Rucaparib sind unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus nach Ansprechen auf Platin beim platin sensitiven Rezidiv des serösen High-grade-Ovarialkarzinoms mögliche Optionen der Erhaltungstherapie.

## B3) Systemtherapie beim platin sensitiven Ovarialkarzinom (platinfreies Intervall von 6 bis 12 Monaten)

Bei einem platinfreien Intervall von 6 bis 12 Monaten und wenn Kontraindikationen für andere Chemotherapien vorliegen, kann auch eine Therapie mit Trabectedin/pegyliertem liposomalem Doxorubicin durchgeführt werden.

## B4) Systemische Therapie des platin refraktären und platin resistenten Rezidivs

Beim *platin refraktären Rezidiv* erfolgt die Progression während der Erstlinienchemotherapie mit Platin. Beim *platin resistenten Rezidiv* hat eine Patientin primär auf eine platinhaltige Chemotherapie angesprochen, entwickelt aber innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Platingabe ein Rezidiv bzw. während einer platinhaltigen Folgetherapie des 1., 2. usw. Rezidivs eine Progression.

Spätestens ab der Diagnose eines platin resistenten/platin refraktären Rezidivs

Hier steht eine Anzeige.

handelt es sich um eine Therapie mit palliativem Ansatz, wobei hier die möglichst lange Erhaltung der Lebensqualität der Patientin im Vordergrund steht. Eine Kombinationschemotherapie bietet keinen Vorteil gegenüber einer Monotherapie [3].

In der AURELIA-Studie, bei der Patientinnen mit massivem Darmbefall ausgeschlossen waren, wurde die Wirksamkeit von Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel, PEG-liposomalem Doxorubicin sowie Topotecan gegenüber einer Monochemotherapie nachgewiesen.

## B5) HIPEC-Chemotherapie

Für die HIPEC-Chemotherapie existieren bislang keine wissenschaftlich überzeugenden Daten für deren Einsatz in der klinischen Routine.

## B6) Systemische Immuntherapie

Beim Ovariakarzinom sind bislang *Immunecheckpointinhibitoren* gegen PD-1 („programmed death 1“) bzw. PD-L1 („programmed death-ligand 1“) mit Remissionsraten um 10–15 % nur moderat ermutigend. Nebenwirkungen umfassen v. a. Fatigue, Anämie, Kopfschmerzen, Übelkeit, Hypothyreosen, Hyperthyreosen, Kolitis und Hypophysitis.

Derzeit sind Kombinationsstudien von PD-L1- und PD-1-Inhibitoren mit Chemotherapie bzw. Angiogeneinhibitoren und PARP-Inhibitoren (z. B. DUO-O-Studie der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie) v. a. in der Erstlinie im Gange.

## C) Borderline Tumoren des Ovars

Bei Borderline-Tumoren des Ovars ist ein primäres operatives Staging und eine kompetente Aufarbeitung durch die Pathologie relevant. Hier geht es z. B. um die Unterscheidung invasiver und nichtinvasiver Implantate. Die Prognose von Borderline-Tumoren ist exzellent. Eine Chemotherapie ist selbst im Stadium III oder IV nicht indiziert.

## Korrespondenzadresse



© privat

**Univ. Prof. Dr. med.**

**Edgar Petru**

Univ.-Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,  
Klinische Abteilung für  
Gynäkologie, Medizinische  
Universität Graz  
Auenbruggerplatz 14,  
8036 Graz, Österreich  
edgar.petru@medunigraz.at

**Funding.** Open access funding provided by Medical University of Graz.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** E. Petru gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

- Burger R, Brady M, Bookman M, Fleming G, Monk B, Huang H et al (2011) Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 365:2473–2483
- Perren T, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann J, Pujade-Lauraine E, Kristensen G et al (2011) A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 365:2484–2496
- Wagner U, Harter P, Hilpert F, Mahner S, Reuß A, DuBois A, Petru E et al (2013) S3-guideline on diagnostics, therapy and follow-up of malignant ovarian tumours. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 73:874–889
- Pignata S, Scambia G, Savarese A et al (2010) Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced ovarian cancer: final analysis of the MITO-2 randomized multicenter trial. *J Clin Oncol* 28(Suppl):952s (Abstract No. LBA5033)
- Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke G, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe E, Bloomfield R, DiSilvestro P (2018) Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 379(26):2495–2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858>
- Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley WH, Holmes E, Lowe ES, DiSilvestro P (2021) Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22(12):1721–1731
- Gershenson D, Bodurka D, Coleman R, Lu K, Malpica A, Sun C (2017) Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum. *J Clin Oncol* 35:1103–1111
- Markman M, Rothman R, Hakes T et al (1991) Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 9:389–393
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al (2012) Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 366:1382–1392
- Mirza MR, Monk B, Herrstedt J, Oza A, Mahner S, Redondo A et al (2016) Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *New Engl J Med* 375:2154–2164

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hier steht eine Anzeige.

